



19 BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENT- UND  
MARKENAMT

12 **Offenlegungsschrift**  
10 **DE 100 24 752 A 1**

51 Int. Cl.<sup>7</sup>:  
**A 61 K 45/08**  
A 61 K 31/496  
A 61 M 25/088

21 Aktenzeichen: 100 24 752.0  
22 Anmeldetag: 16. 5. 2000  
43 Offenlegungstag: 29. 11. 2001

DE 100 24 752 A 1

71 Anmelder:  
Pfeifer, Ben, Prof. Dr. Dr.med.habil., 04938 Uebigau,  
DE  
74 Vertreter:  
Wehlan, H., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat., Pat.-Anw.,  
10315 Berlin

72 Erfinder:  
gleich Anmelder  
56 Entgegenhaltungen:  
WO 99 62 510 A2  
WO 00 18 446 A1  
Harward Health Letter 20(3), Jan. 1995;

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

54 Mittel und Vorrichtung zur Behandlung von Prostata-Erkrankungen

57 Die Erfindung betrifft Mittel und eine Vorrichtung (in Gestalt eines besonders konstruierten Blasenkatheters) zur Behandlung von Prostata-Erkrankungen - insbesondere von Entzündungen der Vorsteherdrüse, gutartigen Wucherungen (Prostata-Hyperplasien) und von Prostata-Krebs. Die erfindungsgemäßen Mittel bestehen aus Zusammensetzungen eines Trägermediums, insbesondere von Dimethylsulfoxid (DMSO) oder Hyaluronidase (HS) als Diffusionshilfen, in denen Medikamente und/oder natürliche Heilstoffe gelöst sind, insbesondere Antibiotika und/oder natürliche Heilmittel gegen Prostata-Entzündungen, Alpha-Blocker und/oder natürliche Heilmittel gegen Prostata-Hyperplasie und PC-SPES (ein patentierter Kräutereextrakt - US-PS 5,665,393) gegen Prostata-Krebs. Der erfindungsgemäße Katheter ist geeignet, den in der Prostata befindlichen Anteil der Harnröhre zu isolieren und ein unblutiges Einbringen von Medikamenten und/oder natürlichen Heilstoffen in den Drüsenkörper mittels beschleunigter Diffusion durch diesen Abschnitt der Harnröhre zu ermöglichen.

DE 100 24 752 A 1

[0001] Die Erfindung betrifft Mittel zur Behandlung von Prostata-Erkrankungen – insbesondere von Entzündungen der Vorsteherdrüse, gutartigen Wucherungen (Prostata Hyperplasien) und von Prostata-Krebs- sowie eine Vorrichtung dafür in Gestalt eines besonders konstruierten Blasenkatheters. Die erfindungsgemäßen Mittel bestehen aus Zusammensetzungen eines Trägermediums, insbesondere von Dimethylsulfoxid (DMSO) oder Hyaluronidase (HS) als Diffusionshilfen, in denen Medikamente oder natürliche Heilmittel gegen Prostata-Entzündungen, Alpha-Blocker und natürliche Heilmittel gegen Prostata Hyperplasie und PC-SPEs (US-PS 5,665,393), ein patentierter Kräuterextrakt gegen Prostata Krebs. Der erfindungsgemäße Katheter ist geeignet, den in der Vorsteherdrüse (Prostata) befindlichen Anteil der Harnröhre zu isolieren und ein unblutiges Einbringen von Medikamenten und natürlichen Heilstoffen in den Drüsenkörper mittels beschleunigter Diffusion durch diesen Abschnitt der Harnröhre zu ermöglichen.

[0002] Entzündungen der Vorsteherdrüse (Prostatitis) sind in den westlichen Industriestaaten weit verbreitet. Die Erkrankung trifft junge und alte Männer und kann akut und chronisch auftreten. Rückenschmerzen, Schmerzen beim Urinieren, sowie bei der Ejakulation und Schmerzen im Dammbereich sind die häufigsten Symptome. Akute bakterielle Entzündungen der Prostata werden in der Regel erfolgreich mit Antibiotika behandelt. Chronische Entzündungen dagegen sind oft therapieresistent. Ein Grund dafür besteht darin, dass genügend hohe Wirkstoffkonzentrationen im Prostatagewebe nicht erzeugt werden können.

[0003] Gutartige Wucherungen der Prostata (Hyperplasien) lassen sich bei fast allen Männern nach dem 50. Lebensjahr nachweisen. Mit zunehmendem Alter steigt dabei die Anzahl der behandlungsbedürftigen Symptome, die bislang entweder mittels sogenannter TURP-Operation (Transurethrale Resektion der Prostata), medikamentöser Therapie oder seit kurzem auch mittels der transurethralen Laser-Vaporisierung bekämpft werden. Die chirurgischen Behandlungsmethoden wurden in den letzten Jahren zunehmend durch verbesserte medikamentöse Therapien verdrängt. Dabei haben vor allem alpha (1)-Adrenorezeptor-Blocker, wie das Tamsulosine, sowie der 5-alpha Reduktase-Hemmer, Finasteride, unter den Pharmazeutika und Saw Palmetto unter den natürlichen Heilmitteln den Vorrang. Die Wirksamkeit der medikamentösen Behandlung ist auch hier, ähnlich wie bei den Entzündungen, direkt abhängig von der Wirkstoffkonzentration im Prostatagewebe.

[0004] Der Krebs der Vorsteherdrüse (Prostata-Karzinom) ist in den westlichen Industriestaaten weit verbreitet. Allein in Deutschland erkranken jährlich etwa 25,000 Männer daran. Dabei sind kleine und auf die Prostata beschränkte Karzinome nicht immer lebensbedrohlich, wogegen größere Karzinome, die auf andere Körperregionen gestreut haben, unweigerlich zum Tode führen. Das Spektrum der Behandlungsmöglichkeiten für das Prostata-Karzinom ist groß und schließt die operative Entfernung (radikale Prostatektomie), externe sowie interne Bestrahlung (Brachytherapie), Vereisung (Cryotherapie) und Überwärmungsbehandlung (Hyperthermie) ein. Bis heute ist für keines dieser Verfahren bewiesen, dass es Prostata-Krebs erfolgreich beseitigen kann oder das Leben der Patienten mit Prostata-Krebs zu verlängern vermag. Die medikamentöse Behandlung für Prostata-Krebs beschränkt sich auf eine anti-hormonelle Behandlung und experimentelle Chemotherapien, welche jedoch lediglich palliativen Charakter haben, d. h. im günstigsten Fall die Symptome der Krebskrankheit verringern helfen, jedoch

nicht heilend wirken. Alle Verfahren, insbesondere aber die radikale Operation, haben jedoch eine Reihe von Nebenwirkungen (Schroder, F. H., 1995). Insbesondere spielen dabei der Verlust der willkürlichen Kontrolle über den Harnfluss (Inkontinenz) und der dauerhafte Verlust der Erektionsfähigkeit des Gliedes (erektile Impotenz) eine große Rolle, welche im Einzelfall eine schwerwiegende Verschlechterung der Lebensqualität für den Patienten bedeuten. Eine effektive medikamentöse Behandlung von Prostata-Krebs mit dem Ziel, den Krebs in der Prostata zu beseitigen, ist bislang nicht verfügbar. Ein Grund dafür ist die Schwierigkeit, genügend hohe Wirkstoffkonzentrationen im Prostatagewebe zu erzeugen.

[0005] So gilt also gleichermaßen für Entzündungen, Hyperplasien und Prostata-Karzinome, dass medikamentöse Therapien nicht die volle Wirkung entfalten können, da effektive Wirkstoffkonzentrationen nicht immer erreicht werden. Das Auftreten systemischer Nebenwirkungen limitiert dabei das Steigern der Medikamentendosis, und schlechte Durchblutung in einzelnen Gewebsbezirken kann dazu führen, dass Wirkstoffe ihr Ziel gar nicht erreichen. Zwar könnte man Medikamente direkt mittels Injektion in die Prostata verbringen, allerdings belastet dies den Patienten und ist mit zusätzlichen Risiken – wie Blutung, Infektion und Verschleppung von Keimen oder von bösartigen Zellen in die Lymphbahn oder den Blutkreislauf – behaftet, welches im Einzelfall zur bedrohlichen Sepsis oder Aussaat von Metastasen führen kann. Außerdem ist unbestimmt, ob sich die injizierten Wirkstoffe auch gleichmäßig auf die gesamte Prostata verteilen oder lediglich als Depot am Ende der Nadelspitze verbleiben.

[0006] Die Erfindung hat die Aufgabe, Mittel zur Behandlung von Prostata-Erkrankungen zu entwickeln und eine Vorrichtung zu schaffen, mit der es gelingt, pharmazeutische und natürliche Wirkstoffe in erhöhten Konzentrationen in die menschliche Vorsteherdrüse (Prostata) einzubringen. Die Aufgabe wurde dadurch gelöst, dass die Wirkstoffe, die in das Prostatagewebe gebracht werden sollen, in einem Trägermedium aufgelöst werden und mit Hilfe eines speziellen – erfindungsgemäßen – Katheters die biologische Barriere, die das Harnröhrenepithel normalerweise einer solchen Applikation entgegensetzt, überwunden wird.

[0007] Als Trägermedium dienen insbesondere Dimethylsulfoxid (DMSO) oder Hyaluronidase (HS). Es ist bekannt, dass DMSO bei der Behandlung von entzündlichen Erkrankungen im Urogenitalbereich mit Erfolg eingesetzt wurde (Shirley SW, Stewart BH, Mirelman S, Dimethyl sulfoxide in treatment of inflammatory genitourinary disorders, Urology 11(3): 215, 1978); Moreno Pardo B, Tramoyeres Celma A, Alonso Gorrea M, Rodriguez Hernandez J, Santolaya Garcia JJ, Ferrutxe Frau J: Treatment of inflammation processes of the lower urinary tract with dimethyl sulfoxide, Arch Esp Urol 33(5): 511, 1980). DMSO ist ein hochpolares Lösungsmittel und Abfallprodukt aus der Papierindustrie mit einer Vielzahl von biologischen Wirkungen (Jacob et al, 1964, Jacob und Herschler, 1975 und 1986) wie: Unspezifische Erhöhung der körpereigenen Abwehr, lokale Analgesie, anti-entzündliche Wirkung, Bakteriostase, Diurese, Hemmung der Cholinesterase, Gefäßerweiterung und Verringerung der Adhäsionsfähigkeit der Thrombozyten. Auf Grund dieser Wirkungen wird reines DMSO oft für medizinische Zwecke eingesetzt (Persky und Stewart, 1967; Stewart et al, 1971; Stewart und Shirley, 1976; Swanson 1985). Im Urogenitalbereich wurde DMSO z. B. transurethral als alleiniges Therapeutikum zur Behandlung bei chronischen Entzündungen von Prostata und Harnblase eingesetzt (Persky und Stewart 1967). Wenn man DMSO auf die intakte Haut oder Schleimhaut aufbringt, gelangt es trotz dieser bio-

logischen Barrieren sehr schnell in den Blutkreislauf, was durch seine Fähigkeit, Zellmembranen verändern zu können, bedingt sein kann (Neulieb und Neulieb, 1990).

[0008] Auch HS lässt sich zu diesem Zweck einsetzen, zumal bekannt ist, dass dieses Glycosaminoglycan die Diffusion von löslichen Stoffen erhöhen kann (Hadler NM: Enhanced diffusivity of glucose in a matrix of hyaluronic acid, J Biol Chem 255(8): 3532, 1980; Brown TJ, Alcorn D, Fraser JR: Absorption of hyaluronan applied to the surface of intact skin, J Invest Dermatol 113(5): 740, 1999). Allerdings wurden weder DMSO noch HS bisher dazu benutzt, die Wirkstoffkonzentration pharmazeutischer und natürlicher Heilmittel in der Prostata durch die Anwendung eines erfindungsgemäßen Katheters für therapeutische Zwecke zu erhöhen.

[0009] Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zubereitungen bestehen aus Gemischen von DMSO oder HS mit Antibiotika und/oder natürlichen Heilmitteln zur Behandlung von Prostataentzündungen, aus Gemischen von DMSO oder HS mit Alpha (1)-Blockern, Finasteriden und/oder natürlichen Heilmitteln zur Behandlung von Prostata-Hyperplasien und letztlich aus Gemischen von DMSO oder HS mit alkoholischen Extrakten von PC-SPES zur Behandlung von Prostata-Karzinomen. Als Alpha-Blocker kommen Terazosine und/oder Tamsulosin in Frage (Lacquaniti et al, 1999), unter den Antibiotika werden Doxycycline und/oder Ciprofloxacin (Mutlu et al, 1998; Naber et al, 2000) und unter den natürlichen Heilmitteln Bioflavone (z. B. Hesperidin), sowie Pygeum Extrakt (Barlet et al, 1990; Breza et al, 1998) Bromelain, Papain (Shoskes et al, 1999) und/oder Extrakte der Sägepalme (Marks et al, 2000) verwendet.

[0010] Bei dem Katheter handelt es sich um einen besonders konstruierten Blasen Katheter, der die Isolierung der prostatösen Harnröhre ermöglicht. Der erfindungsgemäße Katheter ist einem herkömmlichen Blasen Katheter (Dauerkatheter) im Aussehen ähnlich, hat jedoch einen unterschiedlichen Aufbau (Fig. 1). Im wesentlichen ist dieser bestimmt durch einen inneren Urinkatheter, welcher einen ungehinderten Urinfluss während der gesamten Behandlungsdauer ermöglicht. Dieser innere Urinkatheter ist umgeben von einem äußeren, teilweise perforierten Applikationskatheter, durch welchen Medikamente und natürliche Heilmittel zur Behandlung an die prostatöse Harnröhre gebracht werden können. Mit Hilfe der Erfindung gelingt es, die Konzentration der Medikamentenwirkstoffe im Prostatagewebe zu erhöhen, ohne eine Injektion in die Prostata durchführen zu müssen. Es hat sich überraschenderweise herausgestellt, dass sowohl durch die erfindungsgemäß eingesetzten Wirkstoff-Gemische als auch durch den besonders konstruierten Harnröhrenkatheter eine effektive medikamentöse Behandlung der aufgeführten Prostataleiden durch Diffusion von Medikamenten und natürlichen Heilmitteln aus der Harnröhre ermöglicht wird und damit diese Leiden auf unblutigem Wege besser behandelt werden können.

[0011] Im einzelnen besteht der besonders konstruierte Katheter (Fig. 1 und 2) aus den folgenden Funktionselementen:

- Zwei Anschlüsse (1 und 2) zum Füllen der beiden Katheterballons, einer davon für den Blasen-Ballon (3) an der Katheterspitze, der andere für den Harnröhren-Ballon (4), etwa 5-6 cm unterhalb des Blasen-Ballons angebracht. Diese Anschlüsse sind so gestaltet, dass herkömmliche Einwegspritzen daran angeschlossen werden können.
- Ein Anschluss (5) für den Urinfluss aus der Blase, woran ein herkömmlicher Urinsammelbeutel angeschlossen werden kann.

- Ein Anschluss (6) für die Applikation von Medikamenten und natürlichen Heilstoffen, woran herkömmliche Einwegspritzen angeschlossen werden können.
- Den Katheterkörper (7), welcher - zwischen den beiden Ballons, also in dem Teil, der in der Prostata zu liegen kommt - seitliche Perforationen (8) aufweist, durch welche die Applikation von Medikamenten und natürlichen Heilstoffen direkt an die prostatöse Harnröhre erfolgen kann.

[0012] Fig. 2 zeigt den Katheter im Querschnitt. Im einzelnen sind folgende Details zu erkennen: Der äußere Kreis (9) entspricht der Außenwand des besonders konstruierten Katheters. Der kleinere Kreis im Zentrum des Querschnittbildes (10) entspricht dem Urinkatheter. Der Raum zwischen dem kleineren inneren Urinkatheter und der Katheteraußenwand entspricht dem Applikationskatheter, welcher Perforationen genau in dem Abschnitt besitzt, der in der Prostata zu liegen kommt. Die beiden kleinen Kreise (11 und 12) am Rande des inneren Urinkatheters entsprechen den Verbindungskanälen für den Harnröhren-Ballon und den Blasen-Ballon.

[0013] Die Merkmale der Erfindung gehen außer aus den Ansprüchen auch aus der Beschreibung hervor, wobei die einzelnen Merkmale jeweils für sich allein oder zu mehreren in Form von Kombinationen vorteilhafte schutzfähige Ausführungen darstellen, für die mit dieser Schrift Schutz beantragt wird. Die Kombination besteht aus bekannten Elementen - DMSO, Hyaluronidase, PC-SPES, Medikamente, natürlichen Heilmittel, Dauerkatheter - und neuen Lösungswegen sowie neuen Elementen - neue Trägermedium-Wirkstoff-Gemische, unblutige Verabreichung, äußerer, teilweise perforierter Applikationskatheter und innerer Urinkatheter - die sich gegenseitig beeinflussen und in ihrer neuen Gesamtwirkung einen Vorteil (synergistischen Effekt) und den erstrebten Erfolg ergeben, der darin liegt, dass nunmehr eine erhöhte Konzentration der Wirkstoffe im Prostatagewebe erreicht wird.

[0014] Die Erfindung soll anhand von Ausführungsbeispielen näher erläutert werden, ohne auf diese Beispiele beschränkt zu sein.

#### Ausführungsbeispiele

##### Beispiel 1

Erhöhung der Wirkstoffkonzentration zur Behandlung von Prostatitis

[0015] Der erfindungsgemäße Blasen Katheter, welcher den in der Prostata befindlichen Anteil der Harnröhre isoliert, wird unter sterilen Bedingungen und nach Schleimhautbetäubung in die Harnröhre eingeführt und auf korrekte Lage überprüft. Über diesen Katheter werden Medikamente und/oder natürliche Heilstoffe durch die Harnröhrenwand in die Prostata mittels beschleunigter Diffusion eingebracht. Im besonderen wird zur Behandlung von Prostata-Entzündungen ein Gemisch von Alpha-Blockern bzw. Antibiotika und DMSO verwendet. Als Alpha-Blocker bieten sich Terazosine und/oder Tamsulosin an (Lacquaniti et al, 1999), unter den Antibiotika wird Doxycycline und/oder Ciprofloxacin (Mutlu et al, 1998; Naber et al, 2000), und unter den natürlichen Heilmitteln werden Bioflavone, sowie Bromelain und/oder Papain verwendet (Shoskes et al, 1999).

[0016] DMSO löst die oben aufgeführten Alpha-Blocker, Antibiotika und/oder natürlichen Heilmittel völlig auf, und wenn die so entstandene DMSO/Wirkstoff-Lösung mit der Harnröhrenschleimhaut in der Prostata in Berührung ge-

bracht wird, erleichtert das DMSO die Diffusion der enthaltenen Wirkstoffe durch die Harnröhrenwand. In der Prostata kann so eine genügend hohe Wirkstoffkonzentration erzeugt werden, die akute und chronische Prostata-Entzündungen beseitigen kann.

[0017] Im einzelnen wird zur Behandlung von Entzündungen der Prostata auf folgende Weise verfahren:

- a) Alkoholische bzw. wässrige Lösungen werden jeweils von den Antibiotika, Alphablockern und natürlichen Heilmitteln hergestellt.
- b) Diese Lösungen werden jeweils mit einer 50–70%igen DMSO-Lösung im Verhältnis von 1 : 1 gemischt.
- c) Von dem unter b) beschriebenen Wirkstoff/DMSO-Gemisch werden 5 bis 10 ml in den Applikationsport des erfindungsgemäßen Blasenkatheters appliziert und dort für 10–15 Minuten nach Isolierung der prostatistischen Harnröhre mittels der beiden Katheterballons belassen.
- d) Die unter c) angegebene Menge des gleichen Wirkstoff/DMSO-Gemisches wird wiederholt, d. h. drei bis vier mal pro Tag für wenigstens eine Woche, wie unter c) oben beschrieben, appliziert.

[0018] Das unblutige Einbringen von Medikamenten und natürlichen Heilstoffen in die Prostata über den anatomischen Weg der Harnröhre mittels beschleunigter Diffusion umgeht die oben genannten Probleme und macht effektive Konzentrationen an Wirkstoffen in der Prostata möglich, welche Entzündungen des Drüsenkörpers wirkungsvoll bekämpfen können.

#### Pharmazeutische Zubereitungen

##### 1.1.

[0019] 1.1.a) Lösung von 1 bis 10 mg Terazosin-Hydrochlorid in 10 ml sterilem Wasser

[0020] 1.1.b) Mischung von 1.1.a) mit einer 50–70%igen DMSO-Lösung im Verhältnis von 1 : 1.

##### 1.2.

[0021] 1.2.a) Lösung von 1 bis 10 mg Terazosin-Hydrochlorid in 10 ml sterilem Wasser

[0022] 1.2.b) Mischung von 1.2.a) mit 150 Einheiten Hyaluronidase (eine int. Einheit entspricht dabei 100 µg Hyaluronidase – RÖMPP Chemie Lexikon 1995, 9. Aufl., Georg Thieme Verlag Stuttgart – New York).

##### 1.3.

[0023] 1.3.a) Lösung von 0.2 mg Tamsulosin in 5 ml 70%-igem Alkohol

[0024] 1.3.b) Mischung von 1.3.a) mit einer 50–70%igen DMSO-Lösung im Verhältnis von 1 : 1.

##### 1.4.

[0025] 1.4.a) Lösung von 0.2 mg Tamsulosin in 5 ml 70%-igem Alkohol.

[0026] 1.4.b) Mischung von 1.4.a) mit 150 Einheiten Hyaluronidase.

##### 1.5.

[0027] 1.5.a) Lösung von 100 mg Doxycyclin in 10 ml physiologischer Kochsalzlösung

[0028] 1.5.b) Mischung von 1.5.a) mit einer 50–70%igen DMSO-Lösung im Verhältnis von 1 : 1.

##### 1.6.

[0029] 1.6.a) Lösung von 100 mg Doxycyclin in 10 ml physiologischer Kochsalzlösung

[0030] 1.6.b) Mischung von 1.6.a) mit 150 Einheiten Hyaluronidase.

##### 1.7.

[0031] 1.7.a) Lösung von 250 mg Ciprofloxacin in 10 ml physiologischer Kochsalzlösung

[0032] 1.7.b) Mischung von 1.7.a) mit einer 50–70%igen DMSO-Lösung im Verhältnis von 1 : 1.

##### 1.8.

[0033] 1.8.a) Lösung von 250 mg Ciprofloxacin in 10 ml physiologischer Kochsalzlösung

[0034] 1.8.b) Mischung von 1.8.a) mit 150 Einheiten Hyaluronidase.

##### 1.9.

[0035] Lösung von 5 g Bioflavone (z. B. Hesperidin Pulver) in 10 ml sterilem Wasser und Mischung mit einer 50–70%igen DMSO-Lösung im Verhältnis von 1 : 1.

##### 1.10.

[0036] Lösung von 5 g Bioflavone (z. B. Hesperidin Pulver) in 10 ml sterilem Wasser und Mischung mit 150 Einheiten Hyaluronidase.

##### 1.11.

[0037] Lösung von 5 g Bromelain Pulver in 10 ml sterilem Wasser und Mischung mit einer 50–70%igen DMSO-Lösung im Verhältnis von 1 : 1.

##### 1.12.

[0038] Lösung von 5 g Bromelain Pulver in 10 ml sterilem Wasser und Mischung mit 150 Einheiten Hyaluronidase.

##### 1.13.

[0039] Lösung von 5 g Papain Pulver in 10 ml sterilem Wasser und Mischung mit einer 50–70%igen DMSO-Lösung im Verhältnis von 1 : 1.

##### 1.14.

[0040] Lösung von 5 g Papain Pulver in 10 ml sterilem Wasser und Mischung mit 150 Einheiten Hyaluronidase.

#### Beispiel 2

Erhöhung der Wirkstoffkonzentration zur Behandlung von Prostata-Hyperplasie

[0041] Der erfindungsgemäße Blasenkatheter, welcher den in der Prostata befindlichen Anteil der Harnröhre isoliert, wird unter sterilen Bedingungen und nach Schleimhautbetäubung in die Harnröhre eingeführt und auf korrekte

Lage überprüft. Über diesen Katheter werden Medikamente und natürliche Heilstoffe durch die Harnröhrenwand in die Prostata mittels beschleunigter Diffusion eingebracht. Im besonderen wird zur Behandlung von Prostata Hyperplasien ein Gemisch von Alpha-(1)-Adrenorezeptor-Blockern, 5-alpha Reduktase Hemmern und natürlichen Heilmitteln mit DMSO verwendet. Als Alpha-Blocker bieten sich Terazosin und/oder Tamsulosin an (Lacquaniti et al, 1999), als 5-alpha Reduktase Hemmer findet Finasterid Verwendung (Wilde and Goa, 1999), und als natürliche Heilmittel werden Extrakte der Sägepalme (Marks et al, 2000; McPartland and Pruitt, 2000), sowie von Pygeum (Barlet et al, 1990; Breza et al, 1998) benutzt.

[0042] DMSO löst die oben aufgeführten Alpha-Blocker, Finasterid und/oder den Extrakt der Sägepalme völlig auf, und wenn die so entstandene DMSO/Wirkstoff-Lösung mit der Harnröhrenschleimhaut in der Prostata in Berührung gebracht wird, erleichtert das DMSO die Diffusion der enthaltenen Wirkstoffe durch die Harnröhrenwand. In der Prostata kann so eine genügend hohe Wirkstoffkonzentration erzeugt werden, die Hyperplasien der Prostata beseitigen kann.

[0043] Im einzelnen wird zur Behandlung von Hyperplasien der Prostata auf folgende Weise verfahren:

e) Alkoholische bzw. wässrige Lösungen werden jeweils von den Alphablockern, dem 5-alpha Reduktase Hemmer und natürlichen Heilmitteln hergestellt.

f) Diese Lösungen werden jeweils mit einer 50–70%-igen DMSO-Lösung im Verhältnis von 1 : 1 gemischt.

g) Von dem unter b) beschriebenen Wirkstoff/DMSO-Gemisch werden 5 bis 10 ml in den Applikationsport des erfindungsgemäßen Blasenkatheters appliziert und dort für 10–15 Minuten nach Isolierung der prostatistischen Harnröhre mittels der beiden Katheterballons belassen.

h) Die unter c) angegebene Menge des gleichen Wirkstoff/DMSO-Gemisches wird wiederholt, d. h. drei bis vier mal pro Tag für wenigstens eine Woche, wie unter c) oben beschrieben, appliziert.

[0044] Das unblutige Einbringen von Medikamenten und natürlichen Heilstoffen in die Prostata über den anatomischen Weg der Harnröhre mittels beschleunigter Diffusion umgeht die oben genannten Probleme und macht effektive Konzentrationen an Wirkstoffen in der Prostata möglich, welche Hyperplasien des Drüsenkörpers wirkungsvoll bekämpfen können.

#### Pharmazeutische Zubereitungen

##### 2.1.

[0045] 2.1.a) Lösung von 1 bis 10 mg Terazosin-Hydrochlorid in 10 ml sterilem Wasser

[0046] 2.1.b) Mischung von 2.1.a) mit einer 50–70%-igen DMSO-Lösung im Verhältnis von 1 : 1.

##### 2.2.

[0047] 2.2.a) Lösung von 1 bis 10 mg Terazosin-Hydrochlorid in 10 ml sterilem Wasser

[0048] 2.2.b) Mischung von 2.2.a) mit 150 Einheiten Hyaluronidase.

##### 2.3.

[0049] 2.3.a) Lösung von 0.2 mg Tamsulosin in 5 ml 70%-igem Alkohol

[0050] 2.3.b) Mischung von 2.3.a) mit einer 50–70%-igen DMSO-Lösung im Verhältnis von 1 : 1.

##### 2.4.

[0051] 2.4.a) Lösung von 0.2 mg Tamsulosin in 5 ml 70%-igem Alkohol

[0052] 2.4.b) Mischung von 2.4.a) mit 150 Einheiten Hyaluronidase.

##### 2.5.

[0053] 2.5.a) Lösung von 5 mg Finasteride Hydrochlorid in 10 ml sterilem Wasser

[0054] 2.5.b) Mischung von 2.5.a) mit einer 50–70%-igen DMSO-Lösung im Verhältnis von 1 : 1.

##### 2.6.

[0055] 2.6.a) Lösung von 5 mg Finasteride Hydrochlorid in 10 ml sterilem Wasser

[0056] 2.6.b) Mischung von 2.6.a) mit 150 Einheiten Hyaluronidase.

##### 2.7.

[0057] 2.7.a) Lösung von 1 g Sägepalmenextrakt und 500 mg Pygeum Extrakt (Barlet et al, 1990; Breza et al, 1998) in 10 ml 70%-igem Alkohol

[0058] 2.7.b) Mischung von 2.7.a) mit einer 50–70%-igen DMSO-Lösung im Verhältnis von 1 : 1.

##### 2.8.

[0059] 2.8.a) Lösung von 1 g Sägepalmenextrakt und 500 mg Pygeum Extrakt in 10 ml 70%-igem Alkohol

[0060] 2.8.b) Mischung von 2.8.a) mit 150 Einheiten Hyaluronidase.

#### Beispiel 3

Erhöhung der Wirkstoffkonzentration zur Behandlung von Prostata-Karzinomen

[0061] Der erfindungsgemäße Blasenkatheter, welcher den in der Prostata befindlichen Anteil der Harnröhre isoliert, wird unter sterilen Bedingungen und nach Schleimhautbetäubung in die Harnröhre eingeführt und auf korrekte Lage überprüft. Über diesen Katheter werden Medikamente und natürliche Heilstoffe durch die Harnröhrenwand in die Prostata mittels beschleunigter Diffusion eingebracht. Im besonderen wird zur Behandlung von Prostata Karzinomen, die nicht über die Prostata Kapsel hinaus gewachsen sind, und keine Metastasen anderswo im Körper gebildet haben, ein Gemisch von PC-SPES (United States Patent US-PS 5,665,393) und DMSO verwendet. PC-SPES besteht aus Extrakten von acht Heilkräutern, einem nordamerikanischen und sieben chinesischen, und wird in Kapselform seit einiger Zeit in der Behandlung von Prostata-Krebs eingesetzt. Im Labor konnte gezeigt werden, dass PC-SPES das Wachstum von Prostata-Krebs verhindert, die Bildung von prostata-spezifischem Antigen (PSA) verringert und die Androgen-Rezeptor-Aktivität in Prostata-Karzinomzellen herabsetzt (Hsieh et al, 1997). Weiterhin wurde nachgewiesen, dass PC-SPES den normalen Zelltod (Apoptosis) in verschiedenen Krebszellkulturen einleitet und verstärkt, indem es die Aktivität des bcl-2 Gens vermindert und bereits in geringer Konzentration von etwa 0.64 mg pro ml Nährlösung

Prostata-Krebszellen im Reagenzglas abtötet (Halicka et al, 1997; de la Taille et al, 1999; Kubota et al, 2000). In der klinischen Anwendung von PC-SPES wurde bisher deutlich, dass Karzinomschmerzen sich deutlich bessern, PSA-Werte bei zwei Drittel der Patienten um mehr als 50% abfallen (DiPaola et al, 1998; Moyad et al, 1999), und bei einigen Patienten das Krebswachstum im Primärtumor sowie in vorhandenen Metastasen gestoppt werden kann.

[0062] DMSO löst das in den PC-SPES-Kapseln enthaltene Granulat völlig auf. Wenn die so entstandene DMSO/PC-SPES-Lösung mit der Harnröhrenschleimhaut in der Prostata in Berührung gebracht wird, erleichtert das DMSO die Diffusion der im PC-SPES enthaltenen Wirkstoffe durch die Harnröhrenwand. In der Prostata kann so eine genügend hohe Wirkstoffkonzentration erzeugt werden, die Prostata-Karzinomzellen abzutöten in der Lage ist. [0063] Im einzelnen wird zur Behandlung von Prostata-Karzinom im Stadium T1 und T2 auf folgende Weise verfahren:

- i) Ein alkoholischer Extrakt von PC-SPES-Granulat (United States Patent 5,665,393) wird hergestellt, indem man je 320 mg PC-SPES-Granulat in 1 ml 70%-igem Ethanol löst.
- j) Dieser alkoholische Extrakt von PC-SPES wird mit einer 50–70%-igen DMSO-Lösung im Verhältnis von 1 : 1 gemischt.
- k) Von dem unter b) beschriebenen PC-SPES/DMSO-Gemisch werden 5 bis 10 ml in den Applikationsport des erfindungsgemäßen Blasenkatheters appliziert und dort für 10–15 Minuten nach Isolierung der prostatistischen Harnröhre mittels der beiden Katheterballons belassen.
- l) Die unter c) angegebene Menge des gleichen PC-SPES/DMSO-Gemisches wird wiederholt, d. h. drei bis vier mal pro Tag für wenigstens eine Woche, wie unter c) oben beschrieben, appliziert.
- m) Der Behandlungserfolg wird mittels PSA-Wert im Blut und bildgebender Verfahren bestimmt.

[0064] Das unblutige Einbringen von Medikamenten und natürlichen Heilstoffen in die Prostata über den anatomischen Weg der Harnröhre mittels beschleunigter Diffusion umgeht die oben genannten Probleme und macht effektive Konzentrationen an Wirkstoffen in der Prostata möglich, welche Prostata-Krebs innerhalb des Drüsenkörpers ohne die Gefahr der oben genannten Komplikationen beseitigen können.

#### Pharmazeutische Zubereitungen

##### 3.1.

[0065] 3.1.a) Lösung von 320 mg PC-SPES-Granulat in 1 ml 70%-igem Alkohol

[0066] 3.1.b) Mischung von 3.1.a) mit einer 50–70%-igen DMSO-Lösung im Verhältnis von 1 : 1.

##### 3.2.

[0067] 3.2.a) Lösung von 320 mg PC-SPES-Granulat in 1 ml 70%-igem Alkohol

[0068] 3.2.b) Mischung von 10 ml der Lösung unter 3.2.a) mit 150 Einheiten Hyaluronidase.

#### Literatur

Barlet A, Albrecht J, Aubert A, Fischer M, Grof F, Grothu-

esmann HG, Masson JC, Mazeman E, Mermon R, Reichelt H: Efficacy of *Pygeum africanum* extract in the medical therapy of urination disorders due to benign prostatic hyperplasia: evaluation of objective and subjective parameters. A placebo-controlled double-blind multicenter study. *Wien Klin Wochenschr* 102: 667, 1990

Breza J, Dzurny O, Borowka A, Hanus T, Petrik R, Blane G, Chadha-Boreham H: Efficacy and acceptability of tadenan (*Pygeum africanum* extract) in the treatment of benign prostatic hyperplasia (BPH): a multicentre trial in central Europe. *Curr Med Res Opin* 14: 127, 1998

Chen S, Wang X: Herbal composition for treating prostate carcinoma. United States Patent 5,665,393; September 3, 1996

De la Taille A, Hayek OR, Buttyan R, Bagiella E, Burchardt M, Katz AE: Effects of a phytotherapeutic agent, PC-SPES, on prostate cancer: a preliminary investigation on human cell lines and patients. *BJU Int* 84: 845, 1999

DiPaola RS, Zhang H, Lambert GH, Meeker R, Licitra E, Rafi MM, Zhu BT, Spaulding H, Goodin S, Toledano MB, Hait WN, Gallo MA: Clinical and Biological Activity of an Estrogenic Herbal Combination (PC-SPES) in Prostate Cancer. *N Engl J Med* 339: 785, 1998

Halicka HD, Ardelt B, Juan G, Mittleman A, Chen S, Traganos F, Darzynkiewicz Z: Apoptosis and cell cycle effects induced by extracts of the Chinese herbal preparation PC-SPES. *International Journal of Oncology* 11: 437, 1997

Hsieh T, Chen S, Wang X, Wu J: Regulation of androgen receptor and prostate specific antigen expression in the androgen-responsive human prostate LNCaP cells by ethanolic extracts of the Chinese herbal preparation, PC-SPES. *Biochemistry and Molecular Biology*

Jacob SW, Bischel M, Herschler RJ: Dimethyl sulfoxide (DMSO): A new concept in pharmacotherapy. *Curr Ther Res* 6: 134, 1964

Jacob SW, Herschler RJ: Biological Actions of Dimethyl Sulfoxide, New York, New York. Academy of Sciences, vol. 243, 1975

Jacob SW, Herschler R: Pharmacology of DMSO. *Cryobiology* 23(1): 14, 1986

Kubota T, Hisatake J, Hisatake Y, Said JW, Chen SS, Holden S, Taguchi H, Koeffler HP: PC-SPES: A unique inhibitor of proliferation of prostate cancer cells in vitro and in vivo. *Prostate* 42(3): 163, 2000

Lacquaniti S, Destito A, Servello C, Candidi MO, Weir JM, Brisinda G, Alcini E: Terazosine and tamsulosin in non bacterial prostatitis: a randomized placebo-controlled study. *Arch Ital Urol Androl* 71 (5): 283, 1999

Marks LS, Partin AW, Epstein JI, Tyler VE, Simon I, Macai-ran ML, Chan TL, Dorey FJ, Garis JB, Veltri RW, Santos PB, Stonebrook KA, deKernion JB: Effects of saw palmetto herbal blend in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 163 (5): 1451, 2000

McPartland JM, Pruitt PL: Benign prostatic hyperplasia treated with saw palmetto: a literature search and experimental case study. *J Am Osteopath Assoc* 100 (2): 89, 2000

Moyad MA, Pienta KJ, Montie JE: Use of PC-SPES, a commercially available supplement for prostate cancer, in a patient with hormone-naïve disease. *Urology* 54(2): 319, 1999

Mutlu N, Mutlu B, Culha M, Hamsioglu Z, Demirtas M, Gokalp A: The role of *Chlamydia trachomatis* in patients with non bacterial prostatitis. *Int J Clin Pract* 52(8): 540, 1998

Naber KG, Busch W, Focht J: Ciprofloxacin in the treatment of chronic bacterial prostatitis: a prospective, non-comparative multicentre clinical trial with long-term follow-up. *Int J Antimicrob Agents* 14(2): 143, 2000

Neulieb RL, Neulieb MK: The diverse actions of dimethyl sulphoxide: an indicator of membrane transport activity. *Cy-*

tobios 63: 139, 1990

Persky L, Stewart BH: The use of dimethyl sulfoxide in the treatment of genitourinary disorders. Ann NY Acad Sci 141: 551, 1967

Pfeifer BL, Pirani JF, Hamann SR, Klippel KF: PC-SPES, a dietary supplement for the treatment of hormone-refractory prostate cancer. BJU Int 85(4): 481, 2000

Schroder FH: Screening, early detection, and treatment of prostate cancer: a European view. Urology 46: 62, 1995

Shoskes DA, Zeitlin SI, Shahed A, Rajfer J: Quercetin in men with category III chronic prostatitis: a preliminary prospective, double-blind, placebo-controlled trial. Urology 54(6): 960, 1999

Stewart BH, and Shirley SW: Further experience with intravesical DMSO in the treatment of interstitial cystitis. J Urol 116: 36, 1976

Swanson BN: Medical use of dimethyl sulfoxide (DMSO). Rev Clin Basic Pharm 5: 1, 1985

Wilde MI, Goa KL: Finasteride: an update of its use in the management of symptomatic benign prostatic hyperplasia. Drugs 57 (4): 557, 1999.

#### Bezugszeichen (Fig. 1 und 2)

- 1 Anschluss zum Füllen der Katheterballons 25
- 2 Anschluss zum Füllen der Katheterballons
- 3 Blasen-Ballon
- 4 Harnröhren-Ballon
- 5 Anschluss für den Urinfluss aus der Blase
- 6 Anschluss für die Applikation von Wirkstoffen 30
- 7 Katheterkörper
- 8 Perforationen
- 9 Außenwand des erfindungsgemäßen Katheters
- 10 Urinkatheter
- 11 Verbindungskanal für den Harnröhren-Ballon 35
- 12 Verbindungskanal für den Blasen-Ballon.

#### Patentansprüche

- 1. Mittel zur Behandlung von Prostata-Erkrankungen, 40  
enthaltend Wirkstoff-Gemische, die aus Zusammensetzungen eines Trägermediums, wie Dimethylsulfoxid (DMSO) oder Hyaluronidase (HS) als Diffusionshilfen, in denen biologische und/oder pharmazeutische Wirkstoffe – wie Alpha-Blocker und/oder Antibiotika und/oder natürliche Heilmittel und/oder PC-SPES – gelöst sind, bestehen.
- 2. Mittel nach Anspruch 1, neben DMSO oder HS enthaltend
- 2.1. Alpha-Blocker und/oder Antibiotika und/oder natürliche Heilmittel
- 2.1.1. Terazosin und/oder Tamsulosin als Alpha-Blocker
- 2.1.2. Doxycyclin und/oder Ciprofloxacin als Antibiotika 45
- 2.1.3. Bioflavone/Hesperidin und/oder Bromelain und/oder Papain als natürliche Heilmittel zur Behandlung von Prostata-Entzündungen
- 2.2. Alpha-Blocker und/oder Antibiotika und/oder natürlichen Heilmittel 60
- 2.2.1. Terazosin und/oder Tamsulosin als Alpha-Blocker
- 2.2.2. Finasteride als 5-alpha-Reduktase-Hemmer
- 2.2.3. Sägepalmenextrakt und Pygeumextrakt als natürliche Heilmittel zur Behandlung von Prostata-Hyperplasie 65
- 2.3. PC-SPES-Extrakte zur Behandlung von Prostata-Karzinomen.

3. Mittel nach den Ansprüchen 1 und 2 in den pharmazeutischen Zubereitungen

3.1. Lösung von 1 bis 10 mg Terazosin-Hydrochlorid in 10 ml sterilem Wasser und Mischung

3.1.1. mit einer 50–70%-igen DMSO-Lösung im Verhältnis von 1 : 1

3.1.2. mit 150 Einheiten Hyaluronidase

3.2. Lösung von 0.2 mg Tamsulosin in 5 ml 70%-igem Alkohol und Mischung

3.2.1. mit einer 50–70%-igen DMSO-Lösung im Verhältnis von 1 : 1

3.2.2. mit 150 Einheiten Hyaluronidase

3.3. Lösung von 100 mg Doxycyclin in 10 ml physiologischer Kochsalzlösung und Mischung

3.3.1. mit einer 50–70%-igen DMSO-Lösung im Verhältnis von 1 : 1

3.3.2. mit 150 Einheiten Hyaluronidase

3.4. Lösung von 250 mg Ciprofloxacin in 10 ml physiologischer Kochsalzlösung und Mischung

3.4.1. mit einer 50–70%-igen DMSO-Lösung im Verhältnis von 1 : 1

3.4.2. mit 150 Einheiten Hyaluronidase

3.5. Lösung von 5 g Bioflavone – Hesperidin Pulver in 10 ml sterilem Wasser und Mischung

3.5.1. mit einer 50–70%-igen DMSO-Lösung im Verhältnis von 1 : 1

3.5.2. mit 150 Einheiten Hyaluronidase

3.6. Lösung von 5 g Bromelain Pulver in 10 ml sterilem Wasser und Mischung

3.6.1. mit einer 50–70%-igen DMSO-Lösung im Verhältnis von 1 : 1

3.6.2. mit 150 Einheiten Hyaluronidase

3.7. Lösung von 5 g Papain Pulver in 10 ml sterilem Wasser und Mischung

3.7.1. mit einer 50–70%-igen DMSO-Lösung im Verhältnis von 1 : 1

3.7.2. mit 150 Einheiten Hyaluronidase

zur Behandlung von Prostata-Entzündungen.

4. Mittel nach den Ansprüchen 1 und 2 in den pharmazeutischen Zubereitungen

4.1. Lösung von 1 bis 10 mg Terazosin-Hydrochlorid in 10 ml sterilem Wasser und Mischung

4.1.1. mit einer 50–70%-igen DMSO-Lösung im Verhältnis von 1 : 1

4.1.2. mit 150 Einheiten Hyaluronidase

4.2. Lösung von 0.2 mg Tamsulosin in 5 ml 70%-igem Alkohol und Mischung

4.2.1. mit einer 50–70%-igen DMSO-Lösung im Verhältnis von 1 : 1

4.2.2. mit 150 Einheiten Hyaluronidase

4.3. Lösung von 5 mg Finasteride Hydrochlorid in 10 ml sterilem Wasser und Mischung

4.3.1. mit einer 50–70%-igen DMSO-Lösung im Verhältnis von 1 : 1

4.3.2. mit 150 Einheiten Hyaluronidase

4.4. Lösung von 1 g Sägepalmenextrakt und 500 mg Pygeum Extrakt in 10 ml 70%-igem Alkohol und Mischung

4.4.1. mit einer 50–70%-igen DMSO-Lösung im Verhältnis von 1 : 1

4.4.2. mit 150 Einheiten Hyaluronidase

zur Behandlung von Prostata-Hyperplasie.

5. Mittel nach den Ansprüchen 1 und 2 in den pharmazeutischen Zubereitungen

5.1. Lösung von 320 mg PC-SPES-Granulat in 1 ml 70%-igem Alkohol und Mischung

5.1.1. mit einer 50–70%-igen DMSO-Lösung im Verhältnis von 1 : 1

- 5.1.2. mit 150 Einheiten Hyaluronidase zur Behandlung von Prostata-Karzinomen.
6. Vorrichtung in Gestalt eines Katheters zur Behandlung von Prostata-Erkrankungen durch Erhöhung der Konzentration von Wirkstoffen im Prostatagewebe, dadurch gekennzeichnet, dass ein Dauerkatheter einen inneren Urinkatheter und einen äußeren, teilweise perforierten Applikationskatheter enthält. 5
7. Katheter nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass sich die Perforationen genau in dem Abschnitt befinden, der in der Prostata zu liegen kommt. 10
8. Katheter nach den Ansprüchen 6 und 7, dadurch gekennzeichnet, dass der Katheter zwei Anschlüsse (1 und 2) zum Füllen der beiden Katheterballons (Blasen-Ballon und Harnröhren-Ballon) enthält (Fig. 1). 15
9. Katheter nach den Ansprüchen 6 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass die Anschlüsse 1 und 2 so gestaltet sind, dass herkömmliche Einwegspritzen daran angeschlossen werden können (Fig. 1).
10. Katheter nach den Ansprüchen 6 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass ein Blasen-Ballon (3) an der Katheterspitze und ein Harnröhren-Ballon (4) zur Isolierung der prostatistischen Harnröhre unterhalb des Blasen-Ballons angebracht ist (Fig. 1). 20
11. Katheter nach den Ansprüchen 6 bis 10, dadurch gekennzeichnet, dass ein Anschluss (5) für den Urinfluss aus der Blase vorhanden ist, woran ein herkömmlicher Urinsammelbeutel angeschlossen werden kann (Fig. 1). 25
12. Katheter nach den Ansprüchen 6 bis 11, dadurch gekennzeichnet, dass ein Anschluss (6) für die Applikation von Wirkstoffen vorhanden ist, woran herkömmliche Einwegspritzen angeschlossen werden können (Fig. 1). 30
13. Katheter nach den Ansprüchen 6 bis 12, dadurch gekennzeichnet, dass der Katheterkörper (7), der zwischen den Ballons (3 und 4) liegt, seitliche Perforationen (8) aufweist, durch welche die Applikation von Medikamenten und natürlichen Heilstoffen direkt an die prostatistische Harnröhre erfolgt (Fig. 1). 35 40
14. Katheter nach den Ansprüchen 6 bis 13, dadurch gekennzeichnet, dass im Querschnitt (Fig. 2) der äußere Kreis (9) der Außenwand des Katheters, der kleinere Kreis (10) im Zentrum dem Urinkatheter und der Raum zwischen dem Urinkatheter und der Katheteraußenwand dem Applikationskatheter entspricht, welcher Perforationen genau in dem Abschnitt besitzt, der in der Prostata zu liegen kommt. 45
15. Katheter nach den Ansprüchen 6 bis 14, dadurch gekennzeichnet, dass die Kreise (11 und 12) am Rande des inneren Urinkatheters den Verbindungskanälen für den Harnröhren-Ballon (4) und den Blasen-Ballon (3) entsprechen (Fig. 2). 50

---

Hierzu 1 Seite(n) Zeichnungen

---

55

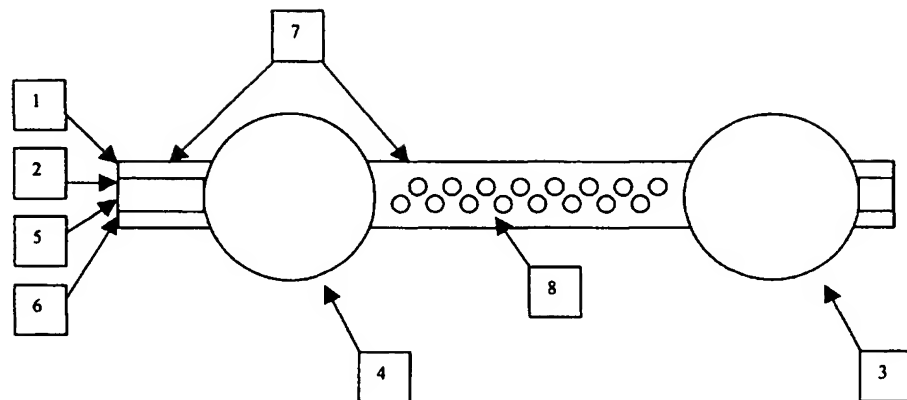
60

65



- Leerseite -

**Figur 1**



**Figur 2**

